

Épilepsie de l'enfant : quand la génétique est-elle utile ?

Mathieu Milh

L'épilepsie est une maladie très hétérogène dans ses présentations et ses causes. Récemment, la Ligue internationale contre l'épilepsie a proposé deux grands cadres étiologiques pour la classification des épilepsies :

- les épilepsies structurales ou métaboliques, pour lesquelles une anomalie morphologique ou métabolique (prouvée ou suspectée) est en cause (p. ex. une dysplasie corticale focale, des lésions post-anoxiques acquises, une anomalie du métabolisme énergétique...). Ce groupe contient des épilepsies en rapport avec une anomalie génétique, mais dans ce cas cette anomalie entraîne l'épilepsie par un intermédiaire (malformation cérébrale p. ex.);
- les épilepsies dites génétiques, pour lesquelles une anomalie génétique est directement en cause, sans intermédiaire. Ce dernier groupe inclut l'ensemble des épilepsies dites idiopathiques, et les encéphalopathies épileptiques lorsque l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne montre pas d'anomalie de structure.¹ De manière intéressante, l'ensemble des syndromes épileptiques de l'enfant ont été décrits bien avant l'ère de la génétique, celle-ci étant venue parfois confirmer qu'il s'agissait d'une entité particulière et homogène, ou parfois démontrer qu'il s'agissait d'une entité complexe et hétérogène. Ainsi, si la génétique n'a pas été attendue pour prendre en charge les patients épileptiques, pour faire le diagnostic du syndrome et pour proposer une stratégie thérapeutique, elle joue un rôle de plus en plus important dans la démarche étiologique, dans le conseil génétique, et elle permet parfois de progresser de manière importante dans les connaissances physiopathologiques, étape indispensable pour mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques, plus spécifiquement développées pour l'enfant.

Épilepsies sévères

Les encéphalopathies épileptiques correspondent aux formes sévères d'épilepsie, au cours desquelles la fréquence des crises et/ou les anomalies électro-

encéphalographiques (EEG) intercritiques s'accompagnent d'une détérioration motrice, sensorielle et cognitive. Devant de tels tableaux, la démarche étiologique doit être rigoureuse ; il convient avant tout d'éliminer une cause évidente, acquise et/ou curable, de rechercher une anomalie structurale cérébrale potentiellement accessible à la chirurgie, par une IRM cérébrale, toujours indispensable à cet âge. En cas d'absence d'explication à ce stade, les causes génétiques sont souvent prédominantes.

Tout enfant qui commence une épilepsie sévère avant l'âge de 1 an doit recevoir un traitement par vitamine B6, folates et phosphate de pyridoxal, test thérapeutique recherchant des convulsions sensibles à la vitamine B6 par mutation du gène de l'antiquitin ou des convulsions sensibles au phosphate de pyridoxal par mutation du gène *PNPO*. De même, toute épilepsie pharmacorésistante sans cause évidente doit faire rechercher une hypoglycorachie, évoquant une mutation de *SLC2A1*, responsable d'un défaut de transport intracérébral de glucose. En effet, le traitement par régime cétogène permet un contrôle de l'épilepsie dans ce cas.

Une fois ces maladies génétiques éliminées, l'enquête génétique reste souvent utile mais vient généralement dans un second temps. En effet, l'enjeu n'est plus thérapeutique mais diagnostique et de conseil génétique.

Actuellement, plus de 10 gènes ont été associés à des encéphalopathies épileptiques avec des modes de transmission différents (v. tableau). Les analyses de ces gènes ne sont pas toutes réalisées en routine. Par ailleurs, il s'agit d'études longues qui ne peuvent être réalisées que sur des patients dont l'épilepsie est parfaitement caractérisée, pour être rentable en termes de résultats.² Au total, moins du tiers des encéphalopathies épileptiques sans cause malformative ou acquise sont expliquées à ce jour. Cela est probablement lié à leur hétérogénéité génétique, et aussi aux difficultés rencontrées par les cliniciens pour former des groupes très homogènes de patients. Cependant, l'enquête génétique est indispensable, car seule la découverte de la cause précise de l'encéphalopathie permet de proposer un conseil génétique précis.

→ **Utilité de la génétique dans les épilepsies sévères et les encéphalopathies épileptiques : tra-**

ter (exceptionnellement), stopper les investigations et permettre un conseil génétique.

Convulsions fébriles précoces, prolongées ou répétées

Les convulsions fébriles sont extrêmement fréquentes entre 6 mois et 5 ans, et parfaitement bénignes dans l'immense majorité des cas. Exceptionnellement, elles sont les premières crises d'une épilepsie sévère, le syndrome de Dravet. Faire le diagnostic précoce de ce syndrome est très utile, car cela permet de mieux prévenir les états de mal, d'éviter les traitements aggravants, nombreux, et de mettre en place un suivi du développement cognitif, qui reste rarement normal. Le diagnostic du syndrome de Dravet est clinique, fondé sur l'histoire de l'épilepsie et du développement de l'enfant. Plus de 70 % de ces syndromes sont en rapport avec une mutation dominante du gène *SCN1A*, qui code un canal sodique dépendant du voltage.³ Si trouver une mutation de *SCN1A* permet de confirmer le diagnostic, l'absence d'anomalie ne permet pas de l'éliminer, mais doit rendre prudent et faire poursuivre la recherche étiologique, surtout si l'étude a été faite précocement.

→ **Utilité de la génétique dans les convulsions fébriles précoces, prolongées ou répétées : confirmer un diagnostic de syndrome de Dravet.**

Épilepsies focales cryptogéniques de la fille

Récemment, des mutations hétérozygotes dominantes du gène *PCDH19* ont été décrites, d'abord chez des filles ayant une microcéphalie, une épilepsie et un retard mental, puis chez des filles ayant une épilepsie sensible à la fièvre pouvant avoir certaines similitudes avec le syndrome de Dravet, et enfin chez des filles ayant une épilepsie focale, évoluant par orages de crises brèves, sans retard mental.⁴ Dans ce dernier groupe, l'étude de *PCDH19* est très utile, car cela évite d'entraîner les patients dans un programme pré-chirurgical voué à l'échec et/ou de répéter les imageries à la recherche d'une lésion. Dans les cas les plus sévères, cela permet de proposer un conseil génétique approprié.

→ **Utilité de la génétique dans certaines épilepsies focales « cryptogéniques » chez la fille : préciser le conseil génétique et contre-indiquer la chirurgie.**

Utilité de la génétique dans d'autres épilepsies

Les convulsions néonatales familiales bénignes sont liées à des mutations transmises de manière domi-

* Service de neuropédiatrie, hôpital de La Timone, Inserm U910, 13385 Marseille Cedex 5, France. mathieu.milh@ap-hm.fr

nante du gène *KCNQ2* ou *KCNQ3*.⁵ Le diagnostic est avant tout évoqué sur les antécédents familiaux d'épilepsie néonatale ayant évolué favorablement sur le plan des crises et du développement. Lorsque l'histoire familiale n'est pas claire, l'étude de *KCNQ2/3* est utile, car cela permet de confirmer le diagnostic, et ainsi de rassurer l'entourage, de stopper les

investigations et éventuellement d'arrêter les traitements antiépileptiques agressifs.

→ **Convulsions familiales néonatales bénignes : confirmer le diagnostic et éviter d'autres examens complémentaires.**

Une épilepsie myoclonique débutant vers l'âge de 3 ans peut faire évoquer un syndrome de Doose, dont

le pronostic est souvent bon, ou une céréoïde lipofuscinose de forme tardive dont le pronostic est péjoratif. Dans la majorité des cas, la clinique et l'EEG permettent de trancher, mais pas toujours au tout début de la maladie. Une étude de TPP1, qui est muté dans les formes tardives de céréoïdes, peut permettre d'écarter précocement cette possibilité.⁶

Une épilepsie myoclonique débutant vers 11-13 ans peut faire évoquer une épilepsie myoclonique juvénile, ou une maladie de Lafora. Là encore, la clinique et l'EEG permettent souvent de trancher. Cependant, en cas de pharmacorésistance, il peut être utile de demander une étude des gènes *EPM2A* et *NHLRC1*.⁶

→ **Épilepsies myocloniques : établir le pronostic et faire le diagnostic différentiel.**

De nombreuses épilepsies dites bénignes sont très probablement d'origine génétique. Malgré la fréquence des histoires familiales, peu de gènes de l'épilepsie bénigne sont connus. Actuellement, l'intérêt de telles études est purement un intérêt de recherche puisque ces épilepsies ne sont pas considérées comme suffisamment graves pour nécessiter un conseil génétique.

En conclusion, toute épilepsie précoce, sévère, ou ayant un retentissement cognitif important sans cause évidente (cause acquise, malformation cérébrale, ou maladie métabolique) nécessite qu'une démarche étiologique rigoureuse, comprenant éventuellement des examens génétiques, soit entreprise.

→ **Épilepsies bénignes : mieux comprendre leur physiopathologie. •**

RÉFÉRENCES

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
2. Ottman R, Hirose S, Jain S, et al. Genetic testing in the epilepsies. Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010;51:655-70.
3. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52:3-9.
4. Specchio N, Marini C, Terracciano A, et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia* 2011;52:1251-7.
5. Baulac S, Baulac M. Advances on the genetics of mendelian idiopathic epilepsies. *Neurol Clin* 2009;27:1041-61.
6. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005;4:239-48.

M. Milh déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Gènes associés à un syndrome épileptique			
Syndrome épileptique ou tableau clinique	Gène/transmission	Fréquence de l'anomalie	Utilité du test diagnostique
Syndrome d'Ohtahara	<i>STXBP1/AD*</i> <i>KCNQ2/AD*</i> <i>ARX/RX*</i> <i>SLC25A22/AR</i>	10 à 20 % 10 à 20 % < 5 % < 1 à 2 %	Conseil génétique Évite de poursuivre ou répéter les investigations
Encéphalopathies épileptiques précoces inclassables	<i>Antiquitin/AR**</i> <i>PNPO/AR**</i>	Exceptionnel Exceptionnel	Traitement (vitamine B6 ou phosphate de pyridoxal, folates)
	<i>PLCB1/AR</i>	Inconnue	Conseil génétique
	<i>TBC1D24/AR***</i>	Inconnue	
	<i>GRIN2A/AD***</i>	Inconnue	
	<i>STXBP1/AD*</i> <i>KCNQ2/AD*</i>	Inconnue Inconnue	
Syndrome de West chez la fille	<i>CDKL5/DX*</i> <i>STXBP1/AD*</i>	10 à 20 %, plus quand phénotype compatible Inconnue	Conseil génétique Évite de répéter les investigations
Syndrome de West chez le garçon	<i>ARX/RX*</i>	< 5 %	Conseil génétique Évite de répéter les investigations
Convulsions familiales néonatales bénignes	<i>KCNQ2/AD*</i> <i>KCNQ3/AD*</i>	> 50 % 10 %	Évite de poursuivre les investigations
Épilepsie-absence précoce (< 4 ans) Épilepsie focale liée au jeûne Épilepsie et mouvements anormaux induits par l'exercice	<i>SLC2A1/AD</i> ou <i>AR*</i>	10 % Inconnu Inconnu (certainement élevée)	Traitement (régime cétoène) Conseil génétique
Syndrome de Dravet	<i>SCN1A/AD*</i>	70 à 90 %	Prise en charge thérapeutique Pronostic cognitif Conseil génétique
Fille : 1. Épilepsie, microcéphalie et retard mental 2. Épilepsie focale sensible à la fièvre et autisme 3. Épilepsie focale cryptogénique sans retard mental	<i>PCDH19</i> (mode de transmission et d'expression complexe)	Inconnue	Prise en charge thérapeutique (chirurgie contre-indiquée) Conseil génétique

* Étude génétique pratiquée en routine dans le cadre du diagnostic ; ** étude génétique pratiquée sur des arguments biochimiques (marqueurs spécifiques) ; *** étude génétique réalisée en France dans le cadre de programmes de recherche. AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.